

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 90

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René BENHAMOU

Né le 22 Avril 1931, à Aïn-El-Arba (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

1965

LE METABOLISME NORMAL
ET PATHOLOGIQUE DU FER

Président : M. E. AZERAD, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1965

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BENHAMOU

Prénom : RENÉ

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

BENHAMOU (RENÉ) — Le
métabolisme normal et patho-
logique du fer. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1965, in-8°,
43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1965, N°).

BENHAMOU (RENÉ) — Le
métabolisme normal et patho-
logique du fer. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1965, in-8°,
43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1965, N°).

BENHAMOU (RENÉ). — Le
métabolisme normal et patho-
logique du fer. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1965, in-8°,
43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1965, N°).

BENHAMOU (RENÉ) — Le
métabolisme normal et patho-
logique du fer. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1965, in-8°,
43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1965, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René BENHAMOU

Né le 22 Avril 1931, à Ain-El-Arba (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

196

LE METABOLISME NORMAL ET PATHOLOGIQUE DU FER

Président : M. E. AZERAD, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART-D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLÉRY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHET (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Gaston CORDIER,

1^{er} ASSESSEUR : Daniel BARGETON — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique . .	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports . .	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale . . .	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie méd. et soc.	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et méd. préven.	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale . .	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire . .	TURIAF (J.)
Pathol. et thérap. générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale .	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée .	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)

Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2^o CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

Cliniques :

— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— cardiol. (Broussais) . . .	SOULIÉ (P.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.); - <i>Cochin</i> : LEGER (L.); - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.); - <i>Pitié</i> : CORDIER (G.); - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.); - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.); - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
— chir. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) . . .	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	MATHEY (J.)
— endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

Cliniques :

— Génétique médicale (En- fants-Malades)	LAMY (M.)
— gynécologique (Broca) . .	HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) . .	DEGOS (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) . .	DELAY (J.)
— malad. metab. (Necker)	HAMBURGER (J.)
— maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière) . .	CASTAIGNE (P.)



Cliniques :	MM.
— médicales : <i>Broussais</i> : MILLIEZ (P.), LENÈGRE (J.); - <i>Cochin</i> : BROUET (G.); - <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.); - <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE); - <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.); - <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.), BOUDIN (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
— médicale propédeutique (Broussais) ..	JUSTIN-BESANÇON (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..	DEROT (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) ..	DAVID (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) ..	GARCIN (R.)
— obstétricales : <i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.); - <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu) ..	RENARD (G.)
» (Cochin) ..	OFFRET (G.)
— oto-rhino-laryngologie (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..	BASTIN (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie ..	MADIRO (R.)
Pneumo-Phtisiologie ..	KREIS (B.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) ..	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec) ..	BERNARD (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	COSTE (F.)
— stomatol. (Salpêtrière) ..	DECHAUME (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
— toxicologique ..	GAULTIER (M.)
— urologique (Cochin) ..	ABOULKER (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale ..	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales ..	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique ..	JUDET (R.)
Clinique urolog. (Necker) ..	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance (Trousseau) ..	N...

Médecine : AZERAD (E.); BOUR (H.); LAMBLING (A.); LHERMITTE (F.); PEQUIGNOT (H.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.).	
Rhumatologie ..	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

<i>Anatomie</i> : MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.); GILLOT (C.); HUREAU (J.).	
<i>Anatomie pathologique</i> : Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) <i>pr. s. ch.</i> MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), <i>pr. s. ch.</i> ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).	
<i>Anesthésiologie</i> : Mme DU BOUCHET; MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).	
<i>Bactériologie</i> : MM. BARBIER (P.); <i>pr. s. ch.</i> ; CHRISTOL (D.); DAGUET (G.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).	
<i>Biochimie médicale</i> : MM. BAULIEU (Et.), <i>m. conf.</i> ; BOURILLON (R.); CARTIER (P.), <i>pr. s. ch.</i> ; CORNILLOT (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); JÉROME (H.); KRUH (J.); LEGRAND (J.-Cl.); NORDMANN (J.).	
<i>Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports</i> : M. PLAS (F.).	
<i>Biologie médicale</i> : MM. BENHAMOU (J.-P.); BOIVIN (P.); HARTMANN (L.), <i>pr. s. ch.</i>	
<i>Carcinologie</i> : MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).	
<i>Cardiologie</i> : M. HATT (P.-Y.).	
<i>Dermato-Syphiligraphie</i> : MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.); HEWITT (J.); TOURAINE (R.).	
<i>Electro-Radiologie</i> : MM. HEITZ (F.), <i>m. conf.</i> ; LEDOUX-LEBARD (G.).	
<i>Embryologie</i> : M. ROUX (Ch.).	

<i>Hématologie</i> : MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).	
<i>Histologie</i> : MM. COUJARD (R.), <i>p. s. ch.</i> ; DA LAGE; MAROIS (M.); RACADOT (J.); SCHRAMM (B.).	
<i>Hydrologie</i> : MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).	
<i>Hygiène</i> : MM. BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.); ROUSSEL (A.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).	
<i>Maladies infectieuses</i> : MM. DUPONT (V.); LISSAC (J.); RAPIN (M.).	
<i>Maladies métaboliques</i> : MM. ANTOINE (B.); CROSNIER (J.); RICHT (G.); SEBAOUN (J.).	
<i>Médecine légale</i> : MM. BOURGUIGNON (A.); FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).	
<i>Médecine du Travail</i> : M. ALBAHARY (C.).	
<i>Neuro-chirurgie</i> : M. PERTUISSET (B.).	
<i>Neuro-Psychiatrie</i> : MM. CAMBIER (J.); CATHALA (H.); ESCOUROLLE (R.); GAUTIER (J.-Cl.); LAPRESLE (J.); LEREBoullet (J.); PICHOT (P.); TARDIEU (G.).	
<i>Obstétrique</i> : MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); LEWIN (D.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); TCHOBROUTSKY (M ^{me} C.); THOYER-ROZAT (J.).	
<i>Ophtalmologie</i> : M ^{mes} AUVERT (B.); FONTAINE (M.); MM. BRÉGAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).	
<i>Orthopédie</i> : MM. DUPARC (J.); MAURER (P.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).	
<i>Oto-Rhino-Laryngologie</i> : MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.); SERGENT (H.).	

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉ-MONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAUT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.*; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.*; VASSEUR (B.).

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSA-GET (J.); GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.*; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.*; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUIET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conser-

vateur du Musée d'Histoire de la Médecine :

M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

In memoriam.

Je dédie cette thèse en témoignage de ma reconnaissance pour les encouragements et la compréhension que j'ai toujours trouvés auprès de lui.

J'admire son courage, son honnêteté, son dévouement. Je souhaite suivre son exemple et suis heureux de lui offrir ce gage de mon très grand attachement.

A MA MÈRE

Qu'elle trouve ici une marque très profonde de mon amour filial et de ma reconnaissance.

Dont la tendresse et le dévouement m'ont été d'un très grand secours, plus particulièrement au cours de mes études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ELIE AZERAD

Professeur de Médecine Générale (Beaujon)

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

En hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. CHAPUIS

Médecin des Hôpitaux de Cannes

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. FOGLIA

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Cannes

A MONSIEUR LE DOCTEUR MANTOUX

Médecin des Hôpitaux de Cannes

A MONSIEUR LE DOCTEUR CODER

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Cannes

A MONSIEUR ET MADAME ROBERT BENHAMOU

A MADEMOISELLE LILIANE BENHAMOU

A MONSIEUR ET MADAME MARCEL SICSIC

A MAITRE ELIE CHOURAKI ET MADAME

Avec mon affection.

A MADAME CLÉMENT CHARLES

A MONSIEUR YVAN EDRIC

A MADAME CLOTILDE GALDEANO

Avec ma reconnaissance.

A MADAME LUCIE DAHAN

A MADAME HERMENCE COHEN ET SES ENFANTS

A MONSIEUR ET MADAME ALBERT DAHAN

A MONSIEUR ET MADAME J. BENHAMOU

A MADEMOISELLE ALICE BENHAMOU

A MONSIEUR ET MADAME M. BENHAMOU

A MONSIEUR ET MADAME L. BOUHANA

A MONSIEUR ET MADAME EMILE AZOULAY
ET LEURS ENFANTS

Avec mon affection.

AVANT-PROPOS

Le métabolisme du fer est pratiquement un cycle fermé.

Toute perturbation dans le métabolisme normal du fer a des répercussions, qui peuvent être graves, sur l'homme et sur l'animal.

Les conséquences de la sidéropénie les plus fréquentes et les plus démonstratives sont liées à une anémie hypochrome chez les adolescents, mais aussi chez le prématuré, la femme enceinte et les sujets atteints de cancers digestifs.

Tantôt il s'agit de surcharge, comme dans les hémocromatoses. Tantôt (c'est le cas le plus fréquent), de carence, comme dans les anémies ferriprives, en particulier dans la période pré ou post-pubertaire. Les filles sont plus souvent atteintes que les garçons.

Sur le plan de la recherche, l'étude du métabolisme du fer présente des problèmes difficiles. Des notions nouvelles ont été exposées lors du colloque récent (1963) tenu à Aix-les-Bains, dont nous résumerons les principales. L'une des difficultés dans l'expérimentation est que l'homme n'assimile que les sels ferreux, alors que le chien, par exemple, assimile aussi les sels ferriques.

Sur le plan thérapeutique, l'action du fer est différente selon qu'il est ingéré ou injecté.

Enfin, une autre difficulté réside dans ce fait que (à l'exception de la femme au moment de ses règles), l'homme n'excrète qu'une quantité de fer si faible (100 microgrammes), que les méthodes d'exploration fonctionnelle ne peuvent pas être étudiées dans toute leur efficacité.

L'utilisation du fer radio-actif a permis cependant d'obtenir des notions plus précises qui ont déjà apporté une efficacité plus valable en thérapeutique.

CHAPITRE 1

LE METABOLISME DU FER ET SES PERTURBATIONS

Le métabolisme du fer dans l'organisme humain est assez différent de celui des autres métaux. Au lieu d'être, comme ceux-ci, excrété par les émonctoires lorsqu'ils se trouvent en excès dans l'organisme, le fer, au contraire, une fois absorbé, ne s'élimine pas, sinon dans une proportion minime et négligeable. Il ne s'élimine qu'en provoquant une hémorragie !

C'est en effet par absorption, et non par excrétion — pas même urinaire —, que ce métabolisme est réglé.

Pour l'étudier, on dispose actuellement de plusieurs moyens d'investigation dont nous retiendrons les principaux.

a) L'ÉPREUVE D'HYPERSIDÉRÉMIE PROVOQUÉE

Encore appelée « épreuve de charge », par voie orale ou veineuse, elle consiste à doser le fer sérique à des intervalles de temps généralement fixés à deux, quatre, huit et vingt-quatre heures après l'ingestion d'un sel ferreux de l'ordre de 4 milligrammes par kilogramme de poids du sujet. On obtient un maximum d'hypersidérémie vers la troisième heure, de l'ordre de 250 à 300 microgrammes, avec retour à la normale vers la sixième heure. On a ainsi une idée d'ensemble sur la réalité en l'absence de l'absorption, mais une cause d'erreur importante est dans la variabilité très grande d'un sujet à l'autre de la vitesse du passage du fer du plasma vers les organes. C'est pourquoi l'on préfère généralement la voie endo-veineuse, soit l'injection de 10 mg de fer sous forme de citrate ferreux ammoniacal. On prélève le sang cinq minutes, trente minutes, une heure, deux heures, trois heures après, et l'on compare avec une première prise de sang effectuée avant l'injection de fer. Normalement, la décroissance est lente, de plus de six heures, chez le sujet normal.

Cette décroissance est au contraire très rapide, en quelques minutes, chez le sujet atteint d'hémocromatose.

b) LA MÉTHODE DU « FER ACTIF »

Elle a été appliquée surtout chez l'animal, mais sous réserve de quelques précautions et de contre-indications, telles que la grossesse et le jeune âge, et enfin de ne pas injecter plus de 10 millicuries, on peut l'utiliser chez l'homme.

On emploie le ^{59}Fe , dont la période est de quarante-sept jours et qui émet à la fois des rayons bêta et des rayons gamma. On l'administre par voie veineuse à doses « traceuses », soit quelques microgrammes. On mesure la radioactivité au compteur Geiger-Muller ou au compteur à scintillation. Il s'agit de techniques délicates.

On a pu par ces techniques étudier les localisations de la protéine du sérum qui transmet le fer. On a pu aussi préciser l'absorption et le devenir du fer absorbé et, par exemple, retrouver dans les selles du fer alimentaire éliminé sans avoir traversé la barrière digestive.

c) LA MÉTHODE DES BILANS

Difficile et imprécise, elle est aujourd'hui dépassée par les deux précédentes.

* *

De ces expériences, on a pu retenir quelques données constantes :

Pour que le fer alimentaire soit utilisable, il faut qu'il soit facilement libéré.

Les aliments végétaux sont de beaucoup les plus riches en fer.

On peut considérer que l'alimentation courante habituelle en France apporte par jour 10 à 30 mg de fer, dont une très petite partie seulement est absorbée.

Quant aux besoins, ils sont essentiellement variables selon l'âge, le sexe, l'état physiologique ou pathologique de chaque sujet. On considère le besoin de fer de l'ordre de 1 mg par jour chez l'homme ; mais ce besoin peut atteindre 4 ou 5 mg chez la femme à la fin de la grossesse, ou après des hémorragies importantes, ou même du simple fait des pertes menstruelles pour peu qu'elles soient un peu abondantes.

L'enfant, à la naissance, possède une importante réserve de fer, fait surtout de fer hémoglobinique, mais ce chiffre (qui peut atteindre 200 mg pour un nourrisson de deux mois) tombe rapidement du fait que l'alimentation presque exclusivement lactée ne suffit pas à couvrir de tels besoins.

Le fer de l'hémoglobine de l'enfant provient surtout du fer maternel.

Si l'on considère qu'un homme adulte normal ingère 2 à 3 mg de fer par jour, et davantage si on lui en surcharge son organisme, alors que dans les deux cas il n'en garde en réserve qu'une proportion minime, il faut admettre l'intervention de facteurs qui limitent l'absorption du fer.

Par l'épreuve du fer radio-actif, on constate que, chez un sujet soumis à cette surcharge de fer, celui-ci n'est plus absorbé dès le deuxième jour.

On a pu calculer le coefficient de saturation, et l'on peut observer des accidents, malgré les mécanismes naturels de régulation freinant l'absorption, on injecte par voie veineuse plus de 10 mg de fer.

La vitesse de renouvellement du fer plasmatique, étudiée grâce au fer radio-actif, est considérable. Le fer du plasma se renouvelle environ huit fois par jour. Elle augmente dans les anémies ferriprives, dans les polyglobulies, l'anémie hémolytique, au contraire elle diminue dans l'anémie aplastique et, d'une façon moins marquée, dans les anémies infectieuses.

Le fer est absorbé à l'état minéral et non à l'état organique. Il doit, pour se fixer, être ionisé et ferreux, donc sous forme bivalente par opposition au fer ferrique.

On a été tout d'abord trompé par ce fait que, chez le chien, expérimentalement, les sels ferriques sont aussi bien absorbés que les sels ferreux, contrairement à ce qui se passe chez l'homme.

On a précisé ensuite que le fer alimentaire est ionisé dans l'estomac grâce à l'acide chlorhydrique. Chez l'homme, seul le fer ferreux est assimilable chez les sujets anachlorhydriques. C'est l'acide ascorbique qui réduit les sels ferriques en sels ferreux. Par contre, la phytine s'oppose à l'absorption, en formant un phosphate de fer qui est insoluble.

L'absorption du fer se fait essentiellement par les cellules muqueuses du duodénum et de la partie initiale du jéjunum. Cette précision a été obtenue par l'emploi du fer radio-actif, par GRANIK. Il a également découvert l'intervention, dans ce mécanisme, de la ferritine, qui est une protéine homogène, incolore, cristallisable et qui possède des propriétés magnétiques particulières.

Pendant la traversée de la muqueuse, le fer ferrique se réduit ainsi en fer ferreux. Puis il se réoxyde pour passer dans la circulation générale; combiné à la sidérophiline.

Que devient ce fer ?

Une partie, très faible, est excrétée quotidiennement : par les urines (100 μg par jour); par les fèces (4 à 5 μg par jour); par la sueur, la peau et les phanères (en quantité minime).

Mais chez la femme, une excrétion exceptionnelle de fer s'effectue chaque mois au cours des règles, excrétion qui peut atteindre 30 mg par mois. C'est pourquoi la femme adulte a des besoins en fer très supérieurs à ceux de l'homme.

On estime que 75 % du fer absorbé ou injecté sont utilisés pour l'hématopoïèse, le reste allant aux réserves. On appelle « coefficient d'utilisation » la proportion de fer qui sert à la fabrication de l'hémoglobine. Celui-ci, de 75 % dans les conditions normales, peut s'élever au voisinage de 100 % dans les anémies ferriprives. Il s'abaisse au contraire dans les anémies pernicieuses ou aplastiques et dans les hémosidéroses.

On a aussi fixé la vitesse d'utilisation : il faut environ quatre jours pour que la moitié du fer utilisable soit effectivement incorporé dans l'hème. Cette vitesse d'utilisation est proportionnelle à l'activité de la moelle osseuse.

Une réserve de fer existe normalement chez l'individu sain. Elle se présente sous deux formes :

- la ferritine ;
- l'hémosidérine.

La ferritine est surtout abondante dans la rate et dans le foie, elle constitue un stockage de fer.

L'hémosidérine n'apparaît que lorsque les réserves de fer sont excessives. C'est un pigment que l'on identifie par la réaction de Perls : coloration bleue avec le ferrocyanure de potassium.

Le fer est stocké dans des organes très différents selon sa nature et sa voie d'introduction. Le fer absorbé ou injecté se fixe sur le foie ou la rate ; le fer provenant de l'hémolyse des globules rouges se fixe sur la rate, celui de l'hémoglobinurie sur le rein.

Ces données ont trouvé leur application dans le choix des traitements à proposer dans les carences martiales, par exemple ; elles ont aussi démontré l'importance des saignées répétées dans le cas contraire, celui des surcharges ferriques.

CHAPITRE II

LES CARENCES EN FER CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT (LES ANEMIES FERRIPRIVES)

Jusqu'à ces dernières années, anémies ferriprives et anémies hypochromes étaient des termes synonymes, traduisant globalement les anémies par manque de fer.

Les dosages répétés du fer sérique ont montré que le problème n'est pas aussi simple.

On voit désormais établir une différence très nette entre :

a) Les anémies avec valeur globulaire basse et fer sérique élevé, ou anémies hypochromes non ferriprives avec fer sérique élevé. Telles sont la thalassémie et les anémies sidéro-achrestiques, héréditaires ou acquises.

b) Et les anémies normochromes avec fer sérique très abaissé, c'est le cas des anémies infectieuses.

C'est ce second cas qui constitue la véritable anémie ferriprive, si l'on se base sur le déficit en fer du plasma.

Mais l'importance des réserves ferriques de l'organisme au cours des anémies, l'asthénie des hyposidérémies, la question du rapport cuivre et fer plasmatique sont des notions nouvelles primordiales qu'il y a lieu de préciser.

Par définition, on entend par anémies ferriprives les anémies avec hyposidérémie, avec fer sérique abaissé.

Ces anémies peuvent être : hypochromes, normochromes ou hyperchromes.

Normalement, le fer sérique est de 90 à 150 $\mu\text{g } \%$.

A. — LES ANÉMIES HYPOCHROMES FERRIPRIVES

Ce sont celles où le fer est abaissé au-dessous de 90 $\mu\text{ml.}\%$, et la valeur globulaire abaissée au-dessous de 0,70.

Le manque de fer peut être dû :

1° *A une carence d'apport.* Exemple : la chlorose du lait de vache, si l'allaitement est restrictif et prolongé.

2° *A un trouble d'assimilation du fer.* Tel est le cas de la gastrite atrophique constitutionnelle avec achlorhydrie, chez la femme adulte, avec ses symptômes typiques tels que chéilite, glossite, ongles en cuiller.

3° *A des spoliations minimes mais répétées de fer.* Exemple : l'anémie ferriprive hypochrome de certaines hernies hiatales, ou encore l'anémie hypochrome de l'ankylostomose. L'anémie n'apparaît que six mois au moins après le début des hémorragies : il y a d'abord baisse du fer sérique, puis anémie.

4° *A la maladie cancéreuse.* Axiome : devant toute anémie ferriprive hypochrome de l'adulte qui ne fait pas sa preuve, faire doser la cuprémie. Une cuprémie élevée est en faveur d'une anémie cancéreuse.

B. — LES ANÉMIES NORMOCHROMES FERRIPRIVES

Elles comportent un fer sérique abaissé avec une valeur globulaire normale.

Les deux formes habituelles sont :

1) L'anémie normochrome ferriprive consécutive à une hémorragie importante pour laquelle on n'a pas pratiqué de transfusion sanguine. C'est alors le fer sérique qui révèle l'anémie, que la numération globulaire normale peut masquer.

Souvent le malade dispose de réserves de fer suffisantes pour remettre les choses en l'état, par suite de l'hémolyse.

2) Les anémies perniciosiformes gastroprives, hyperchromes avec fer sérique abaissé.

C'est le cas des gastrectomisés, mais l'anémie survient chez eux tardivement, trois ans en moyenne après l'intervention.

C'est ici que les épreuves à la vitamine radio-active permettent de dépister avant ce délai les déficits en vitamine B12 et en fer, et de commencer un traitement avant que surviennent les grandes manifestations anémiques jadis si fréquentes et graves chez les opérés de l'estomac.

Dans le groupe encore bien disparate des anémies nutritionnelles, l'étude systématique du fer sérique doit nous aider dans le démembrement de ces anémies.

- **La valeur du dosage du fer sérique dans le classement des anémies**

Deux groupes :

- a) *Fer sérique abaissé :*

- anémies hypochromes ;
- anémies infectieuses ;
- anémies post-hémorragiques.

- b) *Fer sérique élevé :*

- anémies hémolytiques ;
- anémies aplasiques ;
- Biermer.

- **Le pronostic cupro-ferrique**

Les nombreuses études biologiques modernes ont montré le rôle du cuivre comme catalyseur dans les processus d'oxydation et l'intérêt du dosage du cuivre sanguin, de la cuprémie, en pathologie humaine.

L'étude des variations significatives du cuivre et du rapport du cuivre sérique/fer sérique donne des renseignements de grande valeur.

Sans insister sur l'intérêt diagnostique du rapport dans les affections hépato-biliaires (le cuivre est éliminé normalement presque entièrement par la bile), dans les affections thyroïdiennes (oxydations tissulaires) et dans la maladie de Wilson.

Nous soulignerons l'intérêt du rapport cupro-ferrique :

1° Dans les hémopathies bénignes. Ici, l'hypercuprinémie est la règle.

2° Dans les anémies hypochromes infectieuses, surtout chroniques : polyarthrite chronique, tuberculose pulmonaire. Le fer sérique est abaissé (40 à 60 μ mg) ; la cuprémie est augmentée (200 μ mg).

3° Dans les anémies hypochromes cancéreuses. L'existence d'une cuprémie élevée chez un anémié hypochrome doit toujours faire penser au cancer.

4° Dans les anémies normochromes ferriprives cancéreuses. Le rapport cuivre-fer est un bon témoin de l'évolution de la maladie cancéreuse, même lorsqu'il s'agit d'anémies dont la valeur globulaire est voisine de la normale.

• Traitement

Il est basé sur deux principes essentiels :

1) La sécurité d'un traitement martial prolongé, *per os*.

2) La surveillance fréquente des taux du fer sérique. Les auteurs se partagent le choix entre le protoxalate de fer, le sous-carbonate (safran de Mars apéritif) et le citrate de fer ou le gluconate de fer.

On peut associer les extraits de foie et la vitamine B12, l'acide ascorbique et la papaïne.

Le traitement doit être prolongé plusieurs mois.

Quelle que soit la thérapeutique adoptée, il est nécessaire d'établir un clavier cyto-chimique précis, qui seul permet, par l'individualisation de formes hématologiques nettement différenciées, de situer le niveau du trouble de la synthèse hémoglobinique, et de guider utilement à la fois les recherches étiologiques et la poursuite du traitement.

Mais il faut bien avouer que les anémies ferriprives n'offrent guère de satisfactions thérapeutiques, et que les échecs sont plus fréquents que les succès.

CHAPITRE III

LES SURCHARGES FERRIQUES

Aux syndromes classiques de diabète bronzé et de cirrhose pigmentaire, qui traduisent une sclérose plus ou moins avancée de la cellule hépatique, il y a lieu d'ajouter le syndrome « hémocromatose », qui se surajoute aux précédents et dont l'élément caractéristique est une accumulation de fer dans les tissus, et par prédilection dans le foie.

Cette surcharge de fer peut être primitive, c'est-à-dire familiale, ou secondaire.

Dans le premier cas, elle s'observe presque exclusivement chez l'homme et se traduit par la mélanodermie qui apparaît dès le jeune âge. Celle-ci s'apparente à celle des addisoniens, mais elle s'en différencie par son reflet métallique et parce que l'atteinte des muqueuses n'est pas une règle générale. Cette coloration est due à la présence dans les glandes sudoripares et dans les petits vaisseaux du derme, de petits grains de fer et à un excès de mélanine dans l'épiderme. Les causes et le mécanisme de cette pénétration dans la peau sont jusqu'ici inconnus.

A la mélanodermie s'ajoutent la cirrhose hypertrophique du foie (dur, lisse, indolore) et le diabète. Ce dernier apparaît plus tardivement, mais brutalement le plus souvent. Il s'agit d'un diabète grave, de type pancréatique, acidotique, insulino-résistant.

Le diabète n'est pas constant. En son absence, on qualifie le syndrome de cirrhose pigmentaire.

En général, les signes sont assez manifestes pour imposer le diagnostic. Dans les cas douteux, la ponction-biopsie du foie est l'épreuve la plus rationnelle.

Parmi les complications les plus fréquentes, il faut retenir : les perturbations endocriniennes, les troubles cardiaques et, bien que moins fréquents et moins graves, les troubles digestifs.

C'est surtout sur l'insuffisance gonadique que portent les troubles hormonaux entraînant, parfois dès l'adolescence, une insuffisance sexuelle morphologique et fonctionnelle qui peut aller jusqu'à l'infantilisme et qui se traduit en tout cas par l'impuissance.

Le taux urinaire des 17-cétostéroïdes et celui des gonadostimulines est diminué, ce qui donne lieu de croire à l'importance de l'intervention de l'hypophyse, qui d'ailleurs présente une importante imprégnation ferrique.

D'autres glandes endocrines sont généralement en cause, mais leur action est variable et moins apparente.

Les troubles cardiaques, sur lesquels nous reviendrons, sont graves, évoluant vers la grande insuffisance cardiaque globale et irréductible.

Les troubles digestifs se traduisent par des douleurs abdominales qui rappellent celles de la colique hépatique, ou par des malaises digestifs variables.

L'évolution est variable mais souvent de longue durée. Le pronostic est d'autant plus grave que le sujet est plus jeune.

Il s'agit d'une maladie familiale et héréditaire. Sans qu'on ait pu préciser par quel processus, on a pu démontrer la réalité de la transmission de père en fils d'une viciation du métabolisme du fer, dans de nombreux cas.

L'hémocromatose secondaire est mieux connue dans son mécanisme : il peut s'agir d'un accident post-transfusionnel ou de l'aggravation d'une cirrhose pigmentée, dont l'origine est souvent éthylique, ou d'un cancer du foie, ou d'une médication martiale abusive et prolongée. Ou encore, selon certains auteurs de l'Afrique du Sud, de phénomènes de carence ou d'avitaminose dans des populations sous-développées.

CHAPITRE IV

L'HEMOCHROMATOSE

A. — LA FORME IDIOPATHIQUE FAMILIALE

L'hémochromatose doit sa terminologie au souci qu'ont apporté ses auteurs à donner une signification plus « anatomique » au syndrome que HANOT et CHAUFFARD appelaient « cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré », et qu'ils décrivirent en 1882. Puis Pierre MARIE, en 1895, proposa le titre de diabète bronzé, et LETULLE, en 1897, celui de « cirrhose pigmentaire », ce dernier concernant surtout les formes non diabétiques.

Le titre « hémochromatose » est plus précis, car il traduit l'aspect principal d'une affection caractérisée par des dépôts tissulaires d'hémosidérine et d'hémofuchsine, associés à une sclérose polyviscérale.

On lui reproche d'ailleurs de pouvoir être interprété, à tort, comme étant d'origine sanguine, mais on l'a conservé jusqu'ici.

On décrit donc, sous le titre d'hémochromatose, à la fois la forme incomplète, idiopathique (cirrhose pigmentaire), et la forme secondaire, qui correspond au diabète bronzé.

On sait aujourd'hui que la forme idiopathique a un caractère héréditaire certain.

* *

La forme idiopathique n'est pas exceptionnelle, puisque des auteurs tels que STAUFFER ont pu, dans leurs études sur cette affection, réunir plus de 400 cas.

JOSLIN, sur une série de 30.000 cas de diabète, relève 0,16 % de cas d'hémochromatose, et, en France, BOULIN : 1,70 %.

On constate que toutes les statistiques indiquent une prédilection remarquable pour le sexe masculin : 85 % selon BOUDIN, 95 % selon SHELDON. L'âge de prédilection est de quarante à soixante ans,

mais quand il s'agit de sujets plus jeunes (vingt à trente ans), l'évolution est plus complète et plus grave. C'est dans ce groupe que l'on compte la plus forte proportion de troubles endocriniens et cardiaques.

Alors que l'hémochromatose semble inconnue en Russie et en Extrême-Orient, elle est particulièrement fréquente aux Pays-Bas et dans le duché de Bade, ainsi qu'en Afrique du Sud, mais dans ce dernier cas il s'agit d'une forme particulière : la cytosidérose nutritionnelle, qui rentre dans le cadre des hémochromatoses secondaires.

Mais aucun de ces auteurs n'a pu mettre au jour une étiologie valable. On a seulement pu affirmer dans un grand nombre de cas le caractère familial de la maladie. Un assez grand nombre d'observations concernent des jumeaux, d'où l'on a conclu que la maladie frappe par prédilection la fratrie. Souvent, chez les ascendants ou les descendants, on relève le diabète, l'hépatomégalie, la mélanodermie.

Le caractère héréditaire est aujourd'hui démontré par les études génétiques de R. DEBRÉ, J.-C. DREYFUS, M. LAMY et F. et S. SCHAPIRA qui, explorant le métabolisme du fer de 67 descendants d'hémochromatosiques, et le comparant à celui de 38 sujets témoins et de 40 malades, ont trouvé chez les 40 descendants mâles de plus de quinze ans, une sidérémie moyenne et un coefficient moyen de saturation et la sidérophylle exactement intermédiaire entre les valeurs correspondantes trouvées chez les témoins et chez les malades.

Dans ce groupe, la proportion des sujets atteints est de un sur deux. On peut donc conclure à une hérédité dominante à manifestation régulière. Et considérer finalement l'hémochromatose idiopathique comme une « erreur génétique » du métabolisme du fer, dont l'action primaire est d'augmenter l'absorption intestinale du fer alimentaire.

Il faut de longues années pour que cette erreur métabolique produise les symptômes classiques révélateurs, à moins que n'interviennent des facteurs accessoires tels que les menstrues, ou l'alcoolisme, qui accélèrent le processus.

Il existe généralement un premier stade, pré-cirrhotique, avec hépatomégalie d'importance variable, qui passe souvent inaperçue, d'autant plus que les examens biologiques, à cette période, ne donnent que peu de renseignements.

Il faut donc considérer comme suspect tout cas d'hépatomégalie chez un sujet jeune (moins de vingt ans), à plus forte raison s'il existe une pigmentation cutanée, même discrète.

Puis la cirrhose se confirme par l'hypertrophie accentuée du foie, celui-ci est dur et irrégulier, sans signes d'hypertension portale marquée. L'ascite et les hémorragies digestives ne s'observent que dans moins de 10 % des cas.

Dans un tiers des cas, on constate des crises douloureuses abdominales fréquentes.

La ponction-biopsie du foie est la méthode de choix, après vérification de la crase sanguine, qui met déjà sur la voie par l'aspect, couleur rouille, du fragment extrait. L'analyse histologique révèle un tatouage métallique intense des hépatocytes et des cellules de Kupffer, et une sclérose importante au sein de laquelle on trouve de nombreux segments ferrugineux.

a) EVOLUTION

L'évolution de la cirrhose pigmentaire idiopathique est très variable.

Souvent, elle demeure latente pendant longtemps ; d'autres fois, elle évolue lentement vers l'hypertension portale et l'insuffisance hépatique.

Enfin, elle peut se transformer en adéno-cancer, et ceci dans une proportion qui varie de 5 à 20 % selon les statistiques publiées.

b) COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES

Au premier plan, l'*atteinte sexuelle*, précoce, se traduisant chez les sujets jeunes par l'hypogonadisme et un infantilisme authentique, avec absence de transformation pubertaire. L'insuffisance cardiaque précoce s'y ajoute souvent.

Dans d'autres cas, l'insuffisance testiculaire est plus tardive (infantilisme réversif), avec évolution partielle des caractères sexuels primaires et secondaires. Un troisième groupe, enfin, se limite à des stigmates indiscutables d'hypoandrisme, avec impuissance sexuelle et rareté du système pileux.

Des cas où la fonction sexuelle résiste tout en étant diminuée, ont été observés, mais ils sont l'exception.

Chez la femme, le syndrome hypogénital se traduit par la frigidité, la stérilité, l'aménorrhée. L'hémochromatose ne s'observe jamais chez la femme bien réglée, ce qui confirme que les déperditions de fer occasionnées chaque mois par les règles constituent pour elle une sauvegarde contre cette maladie, qui de ce fait est très rare chez la femme.

L'insuffisance gonadique est généralement confirmée par l'étude des dosages hormonaux, surtout chez l'homme. La baisse de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes est plus importante dans l'hémochromatose que dans les cirrhoses banales.

Il s'agit d'une insuffisance testiculaire secondaire, et non primitive ; en effet, le taux de la F.S.H. est nettement diminué chez ces malades, comme l'a observé Gilbert DREYFUS. Le testicule n'est que très peu pigmenté, mais les lésions histologiques sont importantes, ce qui a permis à Gilbert DREYFUS et SAVOIE d'affirmer que l'atteinte testiculaire de l'hémochromatose idiopathique n'est pas due à une infiltration mutilante par le pigment ferrique, mais plutôt à une origine hypophysaire.

L'atteinte hypophysaire, qui se traduit par un hypopituitarisme, a été montrée par CARNOT et CAROLI, qui ont basé cette opinion sur des constatations anatomiques : surcharge ferrugineuse au niveau de l'hypophyse, surtout du lobe antérieur. L'infiltration ferrique peut aller jusqu'à la nécrose. L'insuffisance gonadique est d'ailleurs manifeste, alors que les testicules ne contiennent presque pas de fer. Et l'administration de gonadotrophine chorionique, à doses suffisantes, donne des résultats cliniques, biologiques et anatomiques assez nets pour confirmer cette opinion.

L'atteinte cortico-surrénale est fréquente. Elle se traduit par une asthénie généralement assez intense et par l'hypotension. Ces signes sont importants car ils précèdent, de loin, les manifestations apparentes du diabète. Ils sont même parfois assez intenses pour que, associés à la mélanodermie et aux crises douloureuses abdominales, ils puissent donner le change avec une maladie d'Addison.

On constate, également, hyperkaliémie, diminution du glutathion, perturbations électrolytiques, élimination très basse des 17-cétostéroïdes, tous ces signes confirment l'atteinte cortico-surrénale.

Le test de Thorn donne des résultats généralement normaux.

A l'autopsie, ces signes sont confirmés par une sidérose corticale, nette dans 70 % des cas. Il s'agit d'une infiltration pigmentaire localisée à la zone glomérulée, généralement discrète, mais qui, dans certains cas, a pu s'étendre jusqu'à la destruction totale de la glande surrénale, y compris la médullaire.

Quoi qu'il en soit, et la réalité de l'atteinte endocrinienne étant prouvée, il convient de remarquer que son expression demeure fort variable d'un malade à l'autre. Il semble même à cet égard que l'on puisse classer les hémochromatosiques en deux groupes distincts : les uns, jeunes, chez lesquels le syndrome endocrinien est au premier plan, pouvant réaliser un infantilisme vrai ; son antériorité dans la

séméiologie paraît indiscutable, non seulement vis-à-vis de la cirrhose et du diabète, mais dans certains cas même vis-à-vis de la pigmentation. Les autres, chez lesquels une composante endocrinienne existe indiscutablement, mais au même titre que les autres symptômes, et où son antériorité ne peut être prouvée : il est rare dans ces cas que le déficit endocrinien vienne au premier plan, au point de réaliser un infantilisme régressif ; le plus souvent, ce que l'on observe, c'est un syndrome polyglandulaire plus ou moins riche.

De toutes façons, il est bon de retenir la règle suivante : devant tout syndrome polyglandulaire chez l'homme, réalisant un infantilisme vrai, il faut penser de parti pris à l'hémochromatose et tâcher d'en faire la preuve par les moyens actuellement en notre pouvoir.

Ceci étant admis, on doit rappeler qu'il existe également au cours des cirrhoses banales, et notamment de la cirrhose alcoolique, un syndrome endocrinien indiscutable, quoique beaucoup moins accusé. Ce syndrome a fait l'objet de très nombreux travaux dont l'essentiel a été analysé et discuté par R. CACHERA, en 1952. L'élément dominant en est représenté par l'insuffisance sexuelle qui paraît résulter d'un déséquilibre œstrogènes-androgènes, lui-même secondaire à l'insuffisance hépato-cellulaire. Au second plan, vient l'insuffisance thyroïdienne qui paraît fréquente, mais d'intensité modérée. Il n'existe pas, par contre, dans les cirrhoses alcooliques, d'indices probants (cliniques, biologiques ou anatomiques) d'insuffisance cortico-surrénale ni anté-hypophysaire.

B. — LES COMPLICATIONS CARDIAQUES

Signalées il y a cinquante ans par LETULLE, elles ont été étudiées par BEZANÇON, DE GENNES, DELARUE et OUMANSKI, en 1932, à l'occasion d'une observation qui fut le point de départ d'une série de travaux qui aboutirent à la notion de syndrome endocrino-hépatomyocardique, souvent confirmée depuis et dont l'élément majeur est une myocardite pigmentaire.

L'insuffisance cardiaque se rencontre dans la proportion de 25 %, mais il s'agit d'anomalies électro-cardiographiques mineures ; cette proportion s'élève à 75 % selon HARVIER et BOULIN. Mais si l'on s'en rapporte aux histologistes, elle serait de 100 %.

Le chiffre intéressant est celui des cas où l'insuffisance cardiaque a été la cause de la mort. Il est de 25 % selon MARBLE et BOULIN.

L'insuffisance cardiaque authentique est en tout cas relativement fréquente au cours de l'hémochromatose. Il ne s'agit pas d'une complication tardive, puisqu'elle peut attaquer des sujets jeunes, et parfois même constituer un des premiers symptômes de la maladie. Elle survient alors en même temps que l'asthénie et la pigmentation cutanée.

Au bout de quelques semaines, les symptômes sont nets et sévères : anasarque, tachycardie, galop pré-systolique, puis souffle apexien et distension ventriculaire. La tension artérielle est basse et la différentielle pincée, l'oligurie s'installe bientôt, ainsi que l'hypertrophie du foie. Les traitements classiques sont inopérants et l'évolution habituelle se poursuit vers la mort.

Il ne faut pas englober dans « les complications cardiaques » des symptômes mineurs et habituels dans l'hémochromatose telles qu'une hypotension modérée et de vagues douleurs précordiales. C'est l'électrocardiogramme qui permet de faire la part de ce qui revient à de banales perturbations vasculaires ou à une atteinte cardiaque véritable.

La mélanodermie est le plus constant et généralement le plus précoce des symptômes de l'hémochromatose. Elle revêt une coloration brune, bistre ou bronzée, parfois avec un éclat métallique ou un teint ardoisé type « mine de plomb ». Elle s'étend à tout le revêtement cutané, avec prédominance aux régions découvertes.

La pigmentation des muqueuses est moins constante, de l'ordre de 20 % seulement.

Les conditions dans lesquelles cette pigmentation apparaît et son mécanisme ont fait l'objet de plusieurs hypothèses dont aucune n'a fait ses preuves.

C. — LE DIABÈTE

Il est d'apparition tardive, souvent même il appartient à la période terminale, et il n'est pas constant : 75 % des cas environ. Mais quand il apparaît, il est la confirmation incontestable du diagnostic d'hémochromatose. Le début est tantôt brutal, subit, à grand fracas ; tantôt progressif.

Il s'agit, sauf exceptions, d'un diabète grave, avec acidose, nécessitant l'insulinothérapie. Mais parfois insulino-résistant.

Il est cependant difficile de trouver au diabète bronzé les caractères classiques qui le différencient nettement du diabète ordinaire.

Cependant les complications dégénératives sont l'exception.

Mais, tout compte fait, l'apparition du diabète chez un sujet atteint d'hémochromatose entraîne un pronostic grave.

D'une façon générale, si le rôle de l'altération pancréatique semble capital dans la genèse du diabète hémochromatosique, il n'est sans doute pas exclusif. Il faut tenir compte aussi des autres altérations endocriniennes, notamment les surrénales et l'hypophyse.

Des SYMPTOMES ACCESSOIRES inconstants mais fréquents sont constitués par :

— Des crises douloureuses abdominales polymorphes, à caractère paroxystique, de préférence dans l'hypochondre droit, avec irradiations ascendantes, nausées, vomissements bilieux, simulant la colique hépatique. D'autres fois, elles siègent au creux épigastrique, sans rapport avec aucune erreur alimentaire, parfois atroces et irradiant vers le rachis. Parfois collapsus et vomissements, avec tous les caractères des crises solaires.

L'origine de ces crises douloureuses n'est pas jusqu'ici nettement précisée.

— L'atteinte du tube digestif, indiscutable sur le plan anatomique, est essentiellement variable, tant dans son intensité que dans ses manifestations, en observation clinique. On a signalé, de façon inconstante, l'achylie gastrique, l'insuffisance pancréatique, l'activité fermentaire générale exagérée.

— L'atteinte du système nerveux n'est pas la règle et, lorsqu'elle existe, elle se traduit par des troubles psychiques variables mais assez bénins, sauf exception.

D. — ÉVOLUTION GÉNÉRALE

Elle peut se résumer comme suit, selon F. DARNIS :

Chronologiquement, les principaux symptômes apparaissent généralement dans l'ordre suivant : mélanodermie ; hépatomégalie ; diabète. Mais ce n'est pas une règle absolue et de nombreuses exceptions ont été signalées : BOULIN, par exemple, a observé un cas où le diabète précéda la mélanodermie. Quant au syndrome endocrinien, il peut soit apparaître très tôt, dès l'enfance ou l'adolescence, entraînant dans les cas extrêmes un infantilisme vrai, soit au contraire se dévoiler beaucoup plus tard, alors que les symptômes traditionnels existent déjà. Les troubles cardiaques, qui sont loin d'être constants,

sont observés également soit chez de jeunes sujets avec syndrome endocrinien au premier plan, soit à la phase terminale de la maladie où ils perdent alors beaucoup de leur originalité.

Quelle que soit la chronologie réelle d'apparition des symptômes, un fait capital domine l'évolution de l'hémochromatose idiopathique, c'est la longue et remarquable tolérance. Ceci explique que la maladie puisse demeurer latente pendant plusieurs décennies et que le diagnostic n'en soit parfois fait qu'à une période avancée, à l'occasion d'une complication tardive amenant pour la première fois le malade à consulter. C'est ainsi que le début clinique apparent est paradoxalement constitué dans une forte proportion de cas (25 % : SHELTON ; 38 % : BOULIN ; 50 % : HARVIER) par le diabète, qui est justement le symptôme le plus tardif de l'affection. Ailleurs, ce sont les douleurs abdominales (25 % des cas), parfois l'impuissance ou l'asthénie, plus rarement la mélanodermie (car ces sujets ne s'inquiètent guère d'une pigmentation qui a toujours existé depuis leur enfance), qui amènent le malade au médecin et permettent de faire le diagnostic. Dès lors, c'est l'interrogatoire qui s'efforce de remonter de ce début clinique apparent au début réel et de reconstituer la chronologie d'apparition des symptômes. On conçoit qu'il ne puisse s'agir d'une méthode rigoureuse et l'on comprend la diversité des résultats publiés à cet égard.

Quoi qu'il en soit, le dépistage d'un cas d'hémochromatose doit systématiquement aujourd'hui conduire à l'examen familial : de la fratrie d'abord, où l'on pourra découvrir des formes typiques bien qu'encore latentes, mais aussi des ascendants et surtout des descendants auxquels seront appliquées les méthodes actuelles d'étude du métabolisme du fer et, si la suspicion est fondée, la ponction-biopsie du foie. Il apparaît en effet capital de faire très tôt le diagnostic d'hémochromatose, surtout depuis que de nouvelles méthodes thérapeutiques laissent espérer une action utile possible.

L'étude des formes cliniques de l'affection met en valeur un fait intéressant : c'est qu'il paraît exister deux types cliniques très différents d'hémochromatoses. D'une part, l'hémochromatose des jeunes où le syndrome endocrinien est très riche, les troubles cardiaques fréquents, où la mélanodermie date de la première enfance et où la nature congénitale de la maladie s'impose presque sur le seul plan clinique : il s'agit là de formes sévères et de mauvais pronostic. Et, à l'opposé, l'hémochromatose des sujets de la cinquantaine, où dominent cirrhose pigmentaire et diabète et où les signes endocriniens et cardiaques sont tout à fait au second plan.

Les généticiens offrent de ces deux types différents d'hémochromatose une explication séduisante (homozygotie dans le premier cas, hétérozygotie dans le second).

Il convient de préciser enfin les causes de la mort dans l'hémochromatose idiopathique. Les statistiques, là encore, sont assez divergentes. Leur comparaison permet toutefois d'aboutir, *grosso modo*, aux résultats suivants : la cirrhose hépatique et ses complications sont causes de la mort dans 25 % des cas ; le diabète et ses complications — coma diabétique, coma hypoglycémique — dans 25 % ; l'insuffisance cardiaque dans 15 % ; les infections intercurrentes (notamment tuberculose pulmonaire) dans 35 %.

E. — L'HÉMOCHROMATOSE SECONDAIRE

Elle est mieux connue dans son mécanisme, mais elle est aussi plus rare.

On l'observe, par exemple, à la suite d'un incident consécutif à une transfusion sanguine, ou de « l'ictère de la seringue » dont chaque année on signale quelques cas, ou encore à une phase déjà avancée de la cirrhose pigmentaire, qui évolue généralement sur un terrain éthylique, ou enfin au cours d'une administration intempestive ou prolongée de fer sous forme thérapeutique.

Enfin, des formes cliniques particulières ont été signalées parmi les populations sous-développées de certaines régions, en particulier d'Afrique du Sud. Il s'agirait alors d'avitaminose ou de phénomènes de carence.

CHAPITRE V

PATHOLOGIE COMPAREE (EXPERIMENTATION CHEZ L'ANIMAL)

Bien que ce chapitre ne rentre pas strictement dans le cadre de ce travail, il est intéressant d'établir certaines comparaisons entre les conséquences de la carence en fer chez l'homme et chez l'animal.

L'importance du fer dans les anémies spontanées des animaux domestiques est limitée à l'anémie oligochromique du porcelet, dont l'étude a été reprise récemment par A. BRION et M. FONTAINE.

C'est pourquoi l'élément métallique n'a pas été détaillé et pourquoi l'on n'a pas pu établir des différences de métabolisme selon les espèces.

Par exemple :

- Les animaux aux muscles riches en myoglobine ont des hématies plus pauvres en fer.
- La teneur globale des tissus dégraissés exprimée en partie par millions de matières sèches, varie avec l'âge, depuis 29 P.P.M. chez le porcelet à la naissance, jusqu'à 90 P.P.M. chez l'adulte.
- Des variations très importantes sont sous la dépendance du stockage dans le foie et de richesse sanguine en hémoglobine.
- Le sexe intervient. Les volailles femelles ont plus de fer dans le foie que les mâles, ce qui est l'inverse de ce que l'on observe chez les mammifères.

L'anémie ferrique normochrome infectieuse ou mieux l'anémie normochrome des infections, avec hyposidérémie, avec carence relative en fer.

L'anémie d'intensité variable, le plus souvent modérée, est fonction de la durée et de la gravité du processus infectieux.

C'est une anémie normochrome, sans réticulocytose sanguine exagérée avec une moelle osseuse normoblastique du type inhibé (riche en basophiles) : myélose « toxique ».

Le phénomène fondamental de l'anémie infectieuse est l'effondrement du fer sérique ($40 \mu\text{mg} \%$ et moins) :

- Hyposidérémie inflammatoire nullement liée à la fièvre.
- Hyposidérémie précoce, précédant presque toujours l'anémie.
- Hyposidérémie contrastant avec une sidérose légère du foie et de la rate ; comme si le fer quittait rapidement le plasma pour être entraîné vers les organes de dépôt.
- Hyposidérémie s'accompagnant d'une modification des globulines plasmatiques avec baisse de la sidérophiline.
- Hyposidérémie qui n'est pas influencée par la médication martiale.

Cette anémie infectieuse est bien différente des anémies des leucémies (sans infection surajoutée) :

- dans la leucose myéloïde et lymphoïde : fer sérique normal ;
- dans la leucose aiguë, la sidérémie est souvent élevée.

L'hyposidérémie des anémies infectieuses s'oppose à la sidérémie normale ou élevée avec anémie masquée. Ce cas s'observe, par exemple, dans certaines hernies diaphragmatiques hiatales.

• Les anémies hyperchromes ferriprives,

c'est-à-dire avec sel ferrique abaissé.

Ce sont :

L'anémie de Biermer traitée par la vitamine B12. Celle-ci provoque un effondrement de la sidérémie jusqu'alors assez élevée (140 à $200 \mu\text{mg}$). Il faut plusieurs semaines pour voir remonter le taux de la sidérémie à 100% .

Il est alors d'usage de donner du fer.

Les formes organiques sous lesquelles le fer se présente chez les animaux sont très variables et mal précisées. Il n'y a pas de limite au stockage du fer dans le foie chez les ruminants. Chez le chien, l'apport supplémentaire de fer dans l'alimentation ou par médicaments ne modifie pas sensiblement la teneur en fer du foie.

Le taux du fer est également très différent dans le lait des ruminants, il varie de $0,3 \text{ mg}$ par litre à $2,8 \text{ g}$, sans que la ration alimentaire semble en être la cause.

L'absorption du fer est connue surtout chez le chien où le métabolisme paraît réglé par le degré de résorption duodénale de fer ferreux et ferrique : cette résorption subit l'influence des fonctions respiratoires sanguines. On ignore si les mécanismes sont identiques

dans les autres espèces où l'étude des bilans et du devenir du fer marqué reste à faire ; ces lacunes proviennent de l'absence de problème de carence, sauf pour le porc.

Chez le mouton, le bœuf et le cheval, on connaît des anémies géographiquement localisées, qu'apparemment le fer guérit ; en réalité, les sels de fer sont actifs par les impuretés cuivriques et cobaltiques qu'ils contiennent et la carence ferrique n'existe pas. Les sols pauvres en fer donnent de l'herbe en contenant au moins 80 p.p.m., la plupart des aliments du bétail en recèlent 200 p.p.m., seuls les grains ont une teneur inférieure à 80 p.p.m. On peut estimer qu'un mouton absorbe 80 mg de fer par jour sans compter le supplément dû aux contaminations des aliments par la terre. Avant le sevrage, l'agneau, le veau et le poulain profitent d'un stock hépatique important à la naissance et consomment normalement des aliments plus riches en fer que le lait maternel qui, à lui seul, pourrait être insuffisant ; il faut une très stricte diète lactée avec impossibilité d'absorption d'autres substances pour provoquer chez l'agneau une anémie vers l'âge de deux mois.

L'anémie du veau à la mamelle paraît relever de causes multiples où le fer joue un rôle très insignifiant ; cependant, les veaux entretenus sans précautions particulières, visant à empêcher la consommation de nourriture autre que le lait maternel, présentent, vers l'âge de trois semaines, une légère anémie chiffrée par la teneur en hémoglobine du sang qui passe de 14,3 g par 100 ml à la naissance à 9,8 mg, alors que l'hématocrite est inchangé ; cette anémie est prévenue en grande partie par l'injection au nouveau-né de fer-dextran qui favorise par ailleurs un meilleur gain de poids durant les quinze premiers jours de la vie. L'intérêt de ces constatations n'a pas dépassé le stade des recherches fondamentales et n'a pas encore de répercussion économique.

Les oiseaux sont en général riches en fer, mais l'anémie des poules pondeuses n'est pas due à une carence en fer et n'est pas améliorée par l'apport thérapeutique de fer. Quelle que soit l'alimentation, la déperdition de fer par chaque œuf pondu reste toujours de 1 mg.

Chez les porcelets à la mamelle, on observe une anémie caractérisée par une diminution du taux de l'hémoglobine et des globules rouges du sang ; elle est due à une carence de fer, mais aussi de cuivre. Ces anémies du porcelet sont généralement graves et évoluent d'autant plus facilement vers la cachexie que surviennent souvent des complications parasitaires ou microbiennes. Il est cependant des cas bénins qui guérissent seuls avec le sevrage.

A l'autopsie de ces animaux, on constate des lésions dégénératives importantes du foie, du rein, du cœur, des séreuses et du tissu conjonctif.

Il s'agit d'une anémie oligochrome et hypoglobulinémique.

On explique ces anémies par le contraste qui existe entre la faible teneur en fer du lait maternel et la rapidité exceptionnelle de la croissance des porcelets, qui quintuplent leur poids de naissance en moins d'un mois. Alors que le lait ne leur apporte que 1 mg de fer par litre, ils auraient besoin de 7 mg de fer par jour. Mais, dans ce cas, l'apport supplémentaire de fer, dont la terre, le sable, l'herbe sont assez riches, sont un moyen d'apport qui justifie l'élevage des jeunes porcs en plein air quand les circonstances le permettent. Dans le cas contraire, il y a lieu d'ajouter à l'alimentation du sulfate ferreux, que l'on utilise d'ailleurs parfois à titre préventif.

Mais l'administration de fer à la truie n'a pas donné de résultats valables. Par contre, l'apport de cuivre à la truie influence le stockage en cuivre du foie du porcelet nouveau-né.

On peut en déduire qu'une carence en cuivre a tendance à se superposer à la carence en fer.

Aussi l'on tend actuellement, aussi bien à titre curatif que préventif, à apporter à la truie et au poulet un supplément de fer et de cuivre à la fois.

Il est curieux que cette anémie ferriprive soit spéciale aux porcelets et inconnue chez les autres animaux. Elle constitue d'ailleurs le seul cas pathologique par carence du fer chez l'animal.

CHAPITRE VI

THERAPEUTIQUE : L'ADMINISTRATION DU FER

Du colloque d'Aix-en-Provence et des travaux de ces dernières années, on peut résumer comme suit les grands principes de l'administration du fer en thérapeutique humaine :

- Le métabolisme du fer est pratiquement un cycle fermé.
- La sidothérapie provoque une anémie hypochrome que l'on rencontre surtout chez le prématuré, la femme enceinte, les tumeurs malignes digestives.
- Le fer ingérable est conseillé par la majorité des auteurs, sous forme de gluconate ou de fumarate. Il ne donne que rarement des troubles digestifs et ceux-ci sont bénins s'ils sont décelés de bonne heure.
- On a abandonné, en France, tout au moins, la forme injectable intra-musculaire. Cette méthode n'est indiquée que dans des cas exceptionnels.

Les physiologistes et les chimistes sont d'accord que la meilleure façon d'assimiler le fer serait théoriquement sous forme de « rouille », tant pour l'efficacité que pour l'absence de toxicité.

Quelles que soient les thérapeutiques classiques utilisées, même par voie intra-veineuse, les possibilités physiologiques d'excrétions supplémentaires du fer sont presque nulles.

Mais l'utilisation du *fer radio-actif* a permis non seulement de mieux connaître son absorption, mais de le rendre mieux assimilable, en le réduisant en chlorure ferreux, dont le pourcentage d'absorption au niveau du duodénum serait de 10 %.

Le fer radio-actif est finalement libéré par la destruction des hématies, puis à nouveau capté par la sidérophylle.

Chez le nourrisson, le taux normal du fer sérique est de 60 μ g. L'hémoglobino-génèse est très importante par comparaison avec l'adulte. L'apport maternel, aboutissant à la constitution d'un stock

de 300 à 500 mg à la naissance, se produit essentiellement pendant les deux derniers mois de la grossesse. Par contre, le lait de vache est très pauvre en fer assimilable. Le lait maternel et les farines sont plus riches, ainsi que les légumes verts et le jaune d'œuf.

En pratique, les moyens utilisés sont :

- *Le protoxalate de fer*, 4 à 8 g chez l'adulte, 0,50 g chez le nourrisson de six mois, 1 g de huit mois à deux ans, 2 g de trois à dix ans. Des troubles gastriques, rares chez l'enfant, sont assez fréquents chez l'adulte.
- *Le sulfate ferreux* : 2 g chez l'adulte.
- *Le sous-carbonate ferreux* : 5 à 10 g chez l'adulte.
- *Le citrate de fer*, en solution, est bien toléré chez le nourrisson : 40 cg par jour de trois à six mois, 50 à 80 cg de huit à dix-huit mois.
- *Le glutamate*, en ampoules buvables.
- *Le fumarate*, en comprimés à 200 mg : 5 chez l'adulte, 2 chez l'enfant.

Le fer injectable n'est utilisé que dans les cas exceptionnels où il faut donner des doses de fer importantes et rapides. Mais on lui impute, en expérimentation sur l'animal, un effet cancérigène qui, bien que n'ayant pas été observé chez l'homme, a fait abandonner cette méthode en thérapeutique pratique. De plus, il peut provoquer une hémosidérose.

Dans la majorité des cas, la sagesse est le traitement *per os* à doses faibles mais longtemps poursuivies.

CONCLUSIONS

Les recherches sur le métabolisme du fer présentent des problèmes difficiles, car les expériences faites sur l'animal ne sont pas toujours valables pour l'homme. Ce dernier, en effet, n'absorbe que les sels ferreux. Et chez l'homme lui-même, le stockage du fer ne se fixe pas dans les mêmes conditions selon l'organe en cause. Enfin, l'excrétion du fer chez l'homme ne dépasse pas, dans les meilleures conditions, 100 μ g.

Des progrès sur cette question ont cependant été obtenus par l'utilisation du fer radio-actif, dont l'absorption est plus facilement contrôlée et réalisée.

Le fer de l'hémoglobine est absorbé autant qu'une quantité équivalente de fer minéral.

D'une façon générale, le métabolisme du fer est pratiquement un cycle fermé.

La carence en fer provoque une anémie hypochrome, particulièrement importante chez le prématuré, chez la femme enceinte et chez les sujets atteints de tumeurs malignes. Avec moins d'intensité, elle se manifeste aussi chez l'adolescent et plus particulièrement chez les filles pendant la puberté.

Parmi les principales causes des anémies hypochromes, il faut retenir l'absence de transferrine, souvent congénitale. Ce qui permet d'estimer que c'est bien par le mécanisme d'un transfert de fer à travers le plasma que se font tous les mouvements du fer, dans l'organisme. Fourniture à partir de l'alimentation, réutilisation à partir des hématies détruites.

L'hémochromatose idiopathique semble due à une anomalie de l'absorption digestive du fer, plutôt qu'à l'excès de stockage, l'excès d'absorption n'étant que secondaire à l'anomalie du stockage.

En thérapeutique pratique, le fer ingérable est le plus souvent utilisé sous forme de gluconate ou de furamate, il donne un minimum de troubles digestifs.

La forme injectable est abandonnée, en France tout au moins. Les injections intra-veineuses ne sont indiquées que comme traitement d'exception.

Mais, d'une façon générale, les résultats sont variables d'un sujet à l'autre et souvent décevants.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
AZERAD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.) et COMBRISSE (A.). — Indications des transfusions de globules déplasmatisés. (*Revue Méd. de France*, juillet 1960, p. 281.)
- ALTHAUSEN et KERR. — Hemacromatosis. (*Endocrinology*, 1933, 17, 621.)
- AZERAD (E.). — Le diabète bronzé. (*Arch. Biol. Méd.*, 25 février 1954, I B 25.)
- BEZANÇON (F.), GENNES (J. DE), DELARUE (J.) et OUMANSKI. — Cirrhose pigmentaire avec insuffisance cardiaque. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1932, 48, 21.)
- BRION (A.) et FONTAINE (M.). — Les anémies des animaux par carence en fer. (*Revue Pathol. Gén. et Physiol. Clin.*, 1960, p. 752.)
- CAROLI (J.) et ESTÈVE (J.). — Le foie dans les hémochromatoses. (*Arch. Biol. Méd.*, 1954, I, B19-B24.)
- CASAUDEBON (R.A.). — La thérapeutique martiale. (*Gazette Méd. de France*, 1957, n° 64.)
- CHICHE (P.) et coll. — Hémochromatose avec insuffisance cardiaque. (*La Presse Méd.*, 29 octobre 1958.)
- CHICHE (P.), CARLOTTI (J.) et ACAR (J.). — Etude sur le diagnostic de constriction dans les péricardites chroniques. (*Arch. Mal. du Cœur*, juillet 1957.)
- COLLOQUE SUR LE MÉTABOLISME NORMAL ET PATHOLOGIQUE DU FER (Aix-en-Provence, 1963). — *Le Concours Méd.*, 2 mai 1964.
- CROIZAT, REVOL et BEL. — Les anémies hypochromes de l'adulte. (*Revue Méd. de France*, juillet 1960, p. 269.)
- DARNIS (F.). — L'hémochromatose idiopathique familiale. (*La Revue du Praticien*, 11 octobre 1958, p. 2985.)
- DAUBINET (G.). — Le métabolisme du fer chez le nourrisson. (*Thèse*, Nancy, 1957.)
- DEBRÉ (R.), SCHAPIRA (G.), DREYFUS (J.C.) et SCHAPIRA (F.). — Métabolisme du fer chez les descendants de malades atteints de cirrhose bronzée. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, 18, p. 665.)

- DREYFUS (J.C.) et SCHAPIRA (G.). — Le fer. (Paris, L'Expansion Scient. Franç., 1958.)
- Les hypersidéroses. (*Pathol. et Biol.*, 1957, 4, p. 429.)
- FIEHRER (A.). — Les anémies ferriprives ou anémies avec hyposidérémie. (*Revue Path. Gén. et Physiol. Clin.*, 1960, p. 743.)
- GIRARD (M.). — Traitement des hémochromatoses. (*La Revue du Praticien*, 11 octobre 1958, p. 3041.)
- GENNES (L. DE) et DELARUE (J.). — A propos du syndrome endocrino-hépatomyocarditique. (*Ann. d'Endocrinol.*, 1942, 33, p. 162.)
- GENNES (L. DE). — Les aspects endocriniens des cirrhoses bronzées. (*Revue Intern. Hépatol.*, 1953, I, p. 30.)
- GILBERT-DREYFUS et MANCON (H.). — Implants de testostérone et cirrhose bronzée. (*Semaine Hôp. Paris*, 1951, 27, p. 2393.)
- GOUEMAND (M.). — Les anémies hémolytiques acquises. (*Revue Méd. Franç.*, juillet 1960, p. 289.)
- HARVIER (P.), DI MATTÉO (J.) et BESCOL-LEVERSAC (J.). — Ponction-biopsie du foie et cirrhose pigmentaire. (*La Presse Méd.*, 1953, 51.)
- HARVIER et coll. — Les manifestations cardiaques des cirrhoses pigmentaires. (*Ann. de Méd.*, 1950, 51, 101.)
- JUSTIN-BEZANÇON et coll. — L'effondrement des 17-cétostéroïdes urinaires et l'implant de testostérone dans la cirrhose bronzée. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, p. 414.)
- KANONI (F.). — Une nouvelle aiguille à ponction-biopsie hépatique. (*La Presse Méd.*, 27 décembre 1958, p. 2118.)
- KESCHNER (H.W.). — The heart in hemocromatosis. (*South Med. J.*, 1951, 44, 927.)
- LÄGIULEIMU et WEGELIUS. — The intestinal absorption of ferric ions administered orally. (*Antibiotic Med. and Clinical Therapy*, 1959, n° 6.)
- LESKI (M.). — L'administration du fer. (*La Vie Méd.*, mars 1962, n° 43.)
- LEWIS (H.P.). — Cardiac involvement in hemocromatosis. (*Amer. J. of Med. Sc.*, mai 1954, n° 5.)
- LORTHOLARY (P.). — Le fer en thérapeutique. (*La Vie Méd.*, 1958, n° 39.)
- MENGHINI (G.). — Technique de la ponction-biopsie hépatique. (*Gastro-Entérol.*, août 1958, vol. 35, n° 2.)
- MIROUZE (J.). — Diagnostic anatomique des hémochromatoses. (*La Revue du Praticien*, 11 octobre 1958, p. 3019.)
- O'SULLIVAN. — Oral iron compounds.

- PAYAN (H.) et MURATORE (R.). — Hémochromatoses secondaires. (*La Revue du Praticien*, 11 octobre 1958, p. 3035.)
- POLONOVSKI (M.) et coll. — Métabolisme du fer au cours des cirrhoses bronzées. (*Arch. Biol. Méd.*, 26 juin 1954, n° 3, B150.)
- PRITCHARD (J.A.). — Le fer en pathologie pré-natale. (*Surgery, Gynecol. and Obstetrics*, 1958, n° 106.)
- ROBIN et BURWELL. — Hemodynamic aspects of diffuse myocardial fibrosis. (*Circulation*, 1957, n° 5, 730.)
- SCHAPIRA (G.) et DREYFUS (J.C.). — Métabolisme normal du fer. (*La Revue du Praticien*, octobre 1958, p. 2979.)
- SMITH, NATHAN (J.). — Iron as therapeutic agent in pediatric practice. (*The Journ. of Pediatrics*, 1958, n° 53.)
- SOULIÉ (P.), CHICHE (P.) et ACAR (J.). — Les formes incomplètes et atypiques des péricardites constrictives. (*La Presse Méd.*, 1958, 66, n° 26, 579.)
- WARTER (J.) et WEILL (J.P.). — Diagnostic biologique de l'hémochromatose idiopathique. (*Semaine Hôp. Paris, Pathol. et Biol.*, 10 juin 1956, p. 829.)
- WEILL (J.P.). — Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire. (*Thèse de Méd.*, Strasbourg, 1954.)
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	11
<i>Chapitre I.</i> — Le métabolisme du fer et ses perturbations	12
<i>Chapitre II.</i> — Les carences en fer chez l'enfant et l'adolescent. (Les anémies ferriprives)	16
A. — Les anémies hypochromes ferriprives	17
B. — Les anémies normochromes ferriprives	17
— <i>La valeur du dosage du fer sérique dans le classement des anémies</i>	18
— <i>Le pronostic cupro-ferrique</i>	18
— <i>Traitement</i>	19
<i>Chapitre III.</i> — Les surcharges ferriques	20
<i>Chapitre IV.</i> — L'hémochromatose	22
A. — La forme idiopathique familiale	22
B. — Les complications cardiaques	26
C. — Le diabète	27
D. — Evolution générale	28
E. — L'hémochromatose secondaire	30
<i>Chapitre V.</i> — Pathologie comparée. (Expérimentation chez l'animal)	31
— <i>Les anémies hyperchromes ferriprives</i>	32
<i>Chapitre VI.</i> — Thérapeutique : l'administration du fer	35
CONCLUSIONS	37
BIBLIOGRAPHIE	39

